



Komputerowy system wspomaganie decyzji terapeutycznych w ostrym okresie udaru niedokrwiennego mózgu, integrujący wyniki badań klinicznych, laboratoryjnych i neuroobrazowych

Computer-aided decision support system for treatment in acute ischemic stroke: integration of clinical, laboratory and neuroimaging data

Radostaw Kaźmierski¹, Agnieszka Hellmann¹, Dagmara Adamczewska-Kociałkowska¹, Agnieszka Wencel-Warot¹, Marcin Kmiećkowiak², Wojciech Kozubski¹

¹Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

²Szpital MSWiA im. L. Bierkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Wprowadzenie leczenia trombolitycznego we wczesnym okresie niedokrwiennego udaru mózgu pozwala istotnie zmniejszyć ryzyko zgonu oraz inwalidztwa. Jednak leczenie to musi być włączone w ciągu 3 godzin od wystąpienia udaru i jest obciążone ryzykiem jego ukrwotoczenia, co wiąże się z pogorszeniem rokowania.

Nie ma obecnie wiarygodnych narzędzi pozwalających ocenić prawdopodobną reakcję na terapię u danego pacjenta, co rodzi potrzebę wprowadzenia komputerowego systemu wspomaganie decyzji, możliwego do zastosowania w warunkach oddziału ratunkowego lub izby przyjęć. System taki pozwoli określić stosunek ryzyka do korzyści uzyskanych dzięki leczeniu i tym samym zidentyfikować chorych, którzy mogliby odnieść największe korzyści z leczenia trombolitycznego, przy jednocześnie najmniejszym możliwym ryzyku powikłań krwotocznych. Dane, które można by wykorzystać do skonstruowania takiego systemu prognostycznego, powinny być dostępne w krótkim czasie od przybycia chorego do szpitala.

W pracy przedstawiono obecny stan wiedzy na temat czynników, które mogłyby być wykorzystane do konstrukcji takiego systemu. Uwzględniono trzy grupy parametrów: stan kliniczny, badania laboratoryjne oraz badania neuroobrazowe. Omówiono także przydatność nowych biomarkerów uszkodzenia mózgu i bariery krew–mózg w prognozowaniu przebiegu udaru.

Na podstawie dotychczasowych badań można wnioskować, że w konstrukcji modelu prognostycznego istotne znaczenie będą miały: wiek i płeć, wykładniki stanu klinicznego — wyrażone w skalach klinimetrycznych (szczególnie *National Institutes of Health Stroke Scale* i *Glasgow Coma Scale*), ciśnienie tętnicze, wybrane wyniki badań laboratoryjnych (stężenia glukozy, białka C-reaktywnego i liczba leukocytów) oraz choroby współistniejące.

Nowe techniki tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego także mogą być przydatne w tworzeniu komputerowego systemu prognostycznego.

Słowa kluczowe: udar mózgu, systemy prognostyczne, czynniki ryzyka, leczenie trombolityczne

Abstract

Early treatment using thrombolytic therapy decreases the risk of death and disability in ischemic stroke patients, however it has to be applied up to 3 hours from symptoms onset and carries the risk of hemorrhagic complications associated with worse outcome. Now we still have not got a reliable tools that allow us to enables benefit/risk assessment of the thrombolytic treatment.

In view of the above, elaboration of the prognostic system, enabling rapid and reliable evaluation of the success and risk of therapy complications is crucial at present for the effective treatment of ischemic stroke on the wider scale. The most important factors that could be useful in construction of the prognostic instrument should be assessed at admission to hospital emergency room within first hours of stroke onset. The predictive system should include: clinical score scales, laboratory results, neuroradiological tests, and novel biological markers of the early brain and blood-brain barrier damage. This article reviews the recent knowledge of factors that could be included in the predictive system.

Adres do korespondencji:

Dr hab. med. Radostaw Kaźmierski
Katedra i Klinika Neurologii
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
ul. Przybyszewskiego 49, 60–355 Poznań
tel.: 0 61 869 14 54
faks: 0 61 869 16 97
e-mail: R.Kazmierski@am.poznan.pl
Praca wpłynęła do Redakcji: 5 listopada 2007 r.
Zaakceptowano do druku: 6 grudnia 2007 r.

On the basis of review of the current studies the most important factors, with proven impact on stroke prognosis, seem to be: patients' age and gender, clinical score scales (in particular National Institutes of Health Stroke Scale and Glasgow Coma Scale), blood pressure, the laboratory results, as: white blood cell count, glucose and C-reactive protein concentrations, and comorbidities diagnosed at admission. Dataset will also include novel techniques of head computed tomography and magnetic resonance imaging acquired at admission to hospital.

Key words: stroke, prognostic system, risk factors, thrombolytic therapy

Wprowadzenie

Zgodnie z założeniami Deklaracji Helsingborskiej, której sygnatariuszem jest także Polska, do 2015 roku wskaźnik śmiertelności wczesnej (do 30 dni po udarze) zostanie ograniczony do 15%, a odsetek osób niezależnych funkcjonalnie w 3 miesiące po udarze zwiększy się do ponad 70%. Dodatkowo do 2015 roku każdy pacjent, który może odnieść korzyści zdrowotne z leczenia w ostrym stanie udaru, powinien być przetransportowany do specjalistycznego ośrodka udarowego.

Opublikowane w 2007 roku wyniki nowego, największego z dotąd przeprowadzonych, badań z użyciem rekombinowanego aktywatora plazminogenu (rt-PA, *recombinant tissue plasminogen activator*) — *Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study* (SITS-MOST) potwierdziły wcześniejsze obserwacje, że dożylnie leczenie rt-PA do 3 godzin od wystąpienia niedokrwiennego udaru mózgu istotnie zmniejsza stopień inwalidztwa. Pacjenci otrzymujący rt-PA wykazywali zadowalający stan kliniczny — definiowany jako uzyskanie 0–2 punktów w zmodyfikowanej Skali Rankina (mRS) — w 55% przypadków, natomiast chorzy otrzymujący placebo — tylko w 40%. Ponadto dowiedziono, że leczenie to znacząco zmniejsza ryzyko zgonu. W badaniu SITS-MOST odsetek zgonów po 3 miesiącach od wystąpienia udaru wynosił 11%, natomiast w grupie otrzymującej placebo — 17% [1].

Terapię za pomocą rt-PA zaleca zarówno Europejska Inicjatywa Udarowa (EUSI, *European Stroke Initiative*), jak i *American Heart Association/American Stroke Association* [2, 3]. W odniesieniu do tego zalecenia istnieją dobrze udokumentowane wskazania oparte na *evidence-based medicine*: klasa zalecenia — I, poziom wiarygodności danych — A (*class I, level of evidence A*) [2].

Należy jednak pamiętać, że z leczeniem rt-PA związane jest ryzyko ukrwotoczenia udaru, a co za tym idzie — istotne zwiększenie ryzyka zgonu lub znacznego pogorszenia stanu pacjenta [4]. Łatwo więc zauważyć, że problem powikłań po leczeniu rt-PA wiąże się bezpośrednio z zagadnieniem właściwego doboru chorych, którzy mogliby odnieść największe korzyści z tej terapii przy minimalnym ryzyku powikłań.

Przy obecnym stanie wiedzy lekarze szpitalnych oddziałów ratunkowych i oddziałów neurologicznych napotykają problemy z oszacowaniem ryzyka leczenia za pomocą rt-PA na podstawie dostępnych, często niekompletnych, danych klinicznych. Wpływa to bezpośrednio na ograniczoną możliwość przekazania precyzyjnych informacji na temat potencjalnych korzyści oraz ryzyka związanego z leczeniem rt-PA pacjentowi i jego rodzinie.

W badaniach przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych wykazano, że aż 40% lekarzy szpitalnych oddziałów ratunkowych, w tym 91% posiadających kwalifikacje specjalisty z medycyny ratunkowej, było niepewnych, kiedy wdrożyć leczenie rt-PA lub niechętnych, aby je wdrażać nawet w przypadkach tak zwanych idealnych wskazań do takiej terapii. Najczęściej przyczyną tego stanu rzeczy były obawy dotyczące możliwości wystąpienia powikłań [5]. Wynika to z niemożności pełnej oceny sytuacji zdrowotnej oraz długofalowych następstw terapii u konkretnego chorego w bardzo ograniczonym czasie, jaki lekarz ma do dyspozycji.

Wątpliwości spowodowane są także faktem, że podstawą istniejących zaleceń jest statystyczna ocena stanu klinicznego pacjenta w chwili przyjęcia do szpitala. Ponadto część badaczy uważa, że pewne grupy osób mogą odnieść mniejszą korzyść z leczenia, nawet przy braku istotnych przeciwwskazań. Obecnie nie ma do dyspozycji wiarygodnych narzędzi pozwalających obiektywnie ocenić prawdopodobną reakcję na terapię u konkretnego chorego.

Rodzi to potrzebę wprowadzenia komputerowego systemu wspomaganie decyzji, który mógłby być stosowany w warunkach oddziału ratunkowego lub izby przyjęć. Zasadnicze zadania, które powinien realizować taki system wspomaganie decyzji, to:

- lepsza identyfikacja chorych, którzy mogliby odnieść największe korzyści z leczenia za pomocą rt-PA, przy jednocześnie najmniejszym możliwym ryzyku powikłań krwotocznych;
- stworzenie możliwości oszacowania ryzyka zgonu w przypadkach:
 - niewdrażania leczenia trombolitycznego;
 - wdrożenia takiego leczenia u danego pacjenta (program umożliwiałby, oparte na danych liczbowych, porównanie najbar-

dziej prawdopodobnego scenariusza przebiegu choroby w obu tych sytuacjach u aktualnie przyjmowanego chorego);

- określenie ryzyka ukrwotoczenia udaru po terapii rt-PA u konkretnego pacjenta.

Skonstruowanie matematycznego systemu wspomaganego decyzji wymaga zebrania zróżnicowanych informacji o bardzo dużej liczbie chorych w różnym wieku, stanie klinicznym, z różnymi chorobami towarzyszącymi *etc.* Stworzenie takiego systemu wymaga także analizy danych dużych grup chorych leczonych trombolitycznie oraz osób w podobnym wieku, z porównywalnymi czynnikami ryzyka, chorobami towarzyszącymi i w porównywalnym stanie klinicznym, u których trombolizy nie stosowano. System taki — opracowany z zastosowaniem metod „sztucznej inteligencji” — przedstawiałby prawdopodobieństwo rozwoju sytuacji klinicznej u danego pacjenta na podstawie „wiedzy” uzyskanej z obserwacji bardzo wielu pacjentów w dłuższym czasie.

W ośrodku poznańskim podjęto prace, które w pierwszej fazie obejmą 1000 kolejnych chorych z udarem przyjmowanych do dwóch dużych szpitali w Poznaniu (Szpital Wojewódzki i Szpital MSWiA). Prowadzona jest obserwacja do roku po udarze (w 1., 3., 6. i 12. miesiącu) dotycząca ryzyka zgonu oraz stanu klinicznego chorych.

Dane, które mogłyby być wykorzystane do skonstruowania skomputeryzowanego systemu prognostycznego, a następnie pozwoliłyby ocenić ryzyko zgonu lub niesprawności u chorego z niedokrwiennym udarem mózgu, powinny być dostępne na poziomie oddziału ratunkowego w krótkim czasie (optymalnie < 30 min) od przybycia pacjenta do szpitala. Dane takie można podzielić na:

- odnoszące się do stanu klinicznego — objawy stwierdzane w badaniu przedmiotowym, z użyciem skal klinimetrycznych;
- wyniki wybranych badań laboratoryjnych;
- wyniki badań neuroobrazowych.

Poniżej omówiono czynniki, które mogą znaleźć zastosowanie w tworzeniu modeli prognostycznych oraz czynniki, które mogą modyfikować wyniki leczenia rt-PA.

Stan kliniczny do 3 godzin od wystąpienia udaru mózgu

Objawy stwierdzane przy przyjęciu do szpitala

Większość analiz wskazuje, że największe ryzyko wczesnego zgonu w niedokrwiennym udarze mózgu występuje u pacjentów, u których w pierwszej dobie udaru stwierdzano takie objawy, jak: zaburzenia świadomości, niedowład połowiczy

o dużym nasileniu, porażenie skojarzonego spojrzania, nietrzymanie moczu oraz nieprawidłowy typ i rytm oddechu [6]. Potwierdzono to w niedawnych badaniach Heuschmanna i wsp. [7], którzy wykazali zależność między liczbą objawów neurologicznych, takich jak: niedowład, afazja, dyzartria i stopień zaburzeń świadomości, a ryzykiem zgonu w ciągu pierwszych 30 dni po niedokrwiennym udarze mózgu [7]. U pacjentów bez powyższych objawów lub z tylko jednym objawem współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) wczesnego zgonu wynosił 1,0 (wartość referencyjna w tym badaniu), u osób z dwoma objawami — 2,5, z trzema objawami — już 6,7, natomiast u osób z czterema objawami — 11,1, czyli był 11 razy większy niż u osób bez objawów lub z jednym tylko objawem.

Najistotniejsze w prognozowaniu ryzyka zgonu wydają się zaburzenia świadomości. Wykazano, że korelują one z wyższym ryzykiem zgonu szpitalnego po leczeniu rt-PA w porównaniu z innymi objawami neurologicznymi, takimi jak niedowład, afazja czy dyzartria [8].

Skale klinimetryczne

W badaniach Weimara i wsp. [9] udowodniono, że dobrze znana i szeroko stosowana, także w Polsce, skala *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) jest wiarygodnym narzędziem w prognozowaniu ryzyka zgonu w niedokrwiennym udarze mózgu.

Inne skale, takie jak *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation* (APACHE) II i III, są jednymi z najszerzej stosowanych w intensywnej terapii. Parametry oceniane w skali APACHE II to: temperatura ciała, średnie ciśnienie tętnicze, tętno, utlenowanie i pH krwi tętniczej, stężenia sodu, potasu oraz kreatyniny w surowicy, wartość hematokrytu, liczba białych krwinek oraz punktacja w Skali Glasgow (GCS, *Glasgow Coma Scale*) [10, 11].

Już wcześniej dowiedziono, że wynik w skali APACHE wykazywał dodatnią korelację z ryzykiem zgonu pacjentów z udarem w badaniach retro- i prospektywnych. Na oddziale intensywnej terapii *Massachusetts General Hospital* (Stany Zjednoczone) spośród chorych z udarem niedokrwiennym mózgu, którzy uzyskali 18 lub więcej punktów w skali APACHE II, wszyscy zmarli, zaś spośród pacjentów, którzy uzyskali 9–17 punktów, zmarło 43%, nie zmarł natomiast nikt z punktacją poniżej 9 [10].

Jednak skala APACHE wymaga stosunkowo dobrze wyposażonych laboratoriów, a ocena za jej pomocą jest dość czasochłonna. Dlatego wprowadzono skale uproszczone, takie jak *Rapid Acute Physiology Score* (RAPS) i *Rapid Emergency Medical Score* (REMS).

Skala RAPS jest skróconą wersją skali APACHE II, zawierającą parametry fizjologiczne, takie jak: tętno, ciśnienie tętnicze, częstość oddechów oraz wynik w GCS [11, 12]. Skalę REMS, wprowadzoną przez Olssona i wsp. [11], oparto na skali RAPS poszerzonej o wynik saturacji krwi obwodowej oraz z uwzględnieniem wieku pacjenta. Wykazano, że skala REMS jest bardziej dokładna niż RAPS w zakresie predykcji zgonu.

Z kolei prosta i szeroko znana GCS wykazuje dokładność prognostyczną w zakresie ryzyka zgonu w udarze niedokrwiennym porównywalną z bardziej złożoną skalą APACHE II [10, 13].

Wydaje się, że trafność prognostyczna skal APACHE i REMS zależy głównie od wpływu punktacji GCS, ponieważ nasilenie zaburzeń świadomości w pierwszych godzinach po wystąpieniu udaru jest jednym z najistotniejszych czynników prognostycznych [13, 14].

Badania laboratoryjne wykonane do 3 godzin a przebieg udaru mózgu

Obecnie istnieje dość ograniczona liczba badań laboratoryjnych, które można by rutynowo wykonywać do 3 godzin od wystąpienia choroby w izbach przyjęć i szpitalnych oddziałach ratunkowych. Poniżej omówiono kilka badań, które mogą się okazać przydatne do tych celów.

Wykładniki procesów zapalnych

Białko C-reaktywne

Oznaczanie stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) jest możliwe na poziomie oddziału ratunkowego. U osób bez zakażeń czy też chorób autoimmunologicznych stężenie CRP wzrasta już w pierwszych godzinach po udarze jako wyraz indukowanych przez udar reakcji zapalnych.

Interpretacja wyników badania CRP musi być jednak ostrożna, ponieważ nie stwierdzono korelacji między stężeniem CRP a punktacją w skali NIHSS. Stężenie CRP nie zależało także od lokalizacji proksymalnej lub dystalnej okluzji tętnicy środkowej mózgu. Ponadto nie korelowało z transformacją krwotoczną w badaniu metodą tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*). Stwierdzono natomiast dodatnią korelację między stężeniem CRP i nadciśnieniem tętniczym, migotaniem przedsionków oraz poprzednio przebytym udarem mózgu.

Co najważniejsze, wyższe stężenie CRP (punkt odcięcia = 0,77 mg/dl) korelowało z podwyższonym ryzykiem zgonu po leczeniu rt-PA. Korelację

taką wykazywały także: starszy wiek chorych (punkt odcięcia = 72 lata), wyższa punktacja w NIHSS i podwyższone stężenie fibrynogenu [15]. Stężenie CRP było wyższe u chorych, którzy zmarli po leczeniu trombolitycznym niż u osób, które przeżyły (0,85 vs. 0,53 mg/dl; $p = 0,002$). Zależność między stężeniem CRP i przeżyciem stwierdzano nawet u chorych, u których wystąpiła rekanalizacja tętnicy po leczeniu. Z tego powodu pomiar stężenia CRP przy przyjęciu do szpitala pacjenta z niedokrwiennym udarem mózgu, może także pomóc w prognozowaniu wyników terapii u kandydatów do leczenia trombolitycznego [15].

Liczba białych krwinek

W wielu badaniach wykazano, że liczba białych krwinek, oznaczana w czasie przyjęcia do szpitala chorego z niedokrwiennym udarem mózgu, może mieć istotne znaczenie prognostyczne. Niedawno stwierdzono, że zwiększenie tej liczby o każde 1000 leukocytów/ μl wiązało się ze wzrostem ryzyka zgonu o 27% (iloraz szans [OR, *odds ratio*] = 1,27; 95% CI: 1,17–1,39; $p < 0,0001$). Pacjenci, u których liczba leukocytów stwierdzana w pierwszych 12 godzinach od wystąpienia udaru przekraczała 9700/ μl , byli obciążeni ponad 8-krotnie większym ryzykiem zgonu szpitalnego niż pozostali (OR = 8,26; 95% CI: 3,96–17,25; $p < 0,0001$). Zależności te utrzymywały się także po wyeliminowaniu z badania osób z chorobami zakaźnymi lub zapalnymi [16].

Podobne wyniki uzyskano również w innych niezależnych badaniach [17, 18]. Audebert i wsp. [19] badali grupę chorych z niedokrwiennym udarem mózgu bez uchwytnej klinicznie zakażeń przed udarem i stwierdzili, że liczba białych krwinek wiązała się z nasileniem objawów udaru mierzonych za pomocą skali NIHSS, a także z objętością ogniska niedokrwienia mózgu określanego w badaniu CT lub w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) [19].

Dodatkowo wykazano, że w „ciężkich” udarach (≤ 25 pkt. w Skandynawskiej Skali Udaru [SSS, *Scandinavian Stroke Scale*]) liczba białych krwinek wzrastała progresywnie w ciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia udaru, natomiast w łagodniejszych udarach (SSS > 25 pkt.) wzrost ten był znacznie mniejszy [20].

Należy wziąć pod uwagę, że w badaniach epidemiologicznych wykazano także, że większa liczba białych krwinek w okresie przed niedokrwiennym udarem mózgu wiązała się z wyższym ryzykiem wystąpienia udaru, choć wzrost liczby białych krwinek był w takich sytuacjach zwykle znacznie mniejszy niż w okresie ostrej fazy udaru [21, 22].

Audebert i wsp. [19] wykazali, że skuteczna tromboliza za pomocą rt-PA zmniejsza odpowiedź zapalną, a liczba białych krwinek istotnie malała 2. i 3. dnia po leczeniu. To jeden z dowodów na to, że w ostrej fazie udaru wzrost liczby białych krwinek był, przynajmniej częściowo, spowodowany zmianami niedokrwienymi w mózgu.

Parametr ten jest dobrym przykładem na złożoność problemu szacowania ryzyka zgonu lub inwalidztwa. Mimo że liczba leukocytów koreluje w sposób istotny statycznie z ryzykiem zgonu, zjawisko to może być trudno uchwytne na oddziale ratunkowym, ponieważ różnice wartości między pacjentami rokującym dobrze i źle są relatywnie niewielkie i często mieszczą się w granicach norm laboratoryjnych (np. 5400/ μ l vs. 8200/ μ l). Dodatkowo część badań wskazuje, że liczba leukocytów osiąga maksymalne wartości 12–24 godzin po wystąpieniu udaru. W bardzo wczesnych fazach choroby wzrost może nie być istotny. Potwierdzono to w badaniach, w których zwiększenie liczby białych krwinek było zauważalne do 3 godzin od udaru u chorych, którzy później zmarli, jednak nie osiągnęło jeszcze w tym czasie różnic istotnych statycznie [19].

Zakażenie a ryzyko zgonu

U części pacjentów wzrost liczby białych krwinek może się wiązać z klinicznie uchwytym lub subklinicznym zakażeniem. W takim przypadku liczba ta, czy też stężenie CRP, także może mieć znaczenie rokownicze, ponieważ zakażenia stwierdzone w chwili przyjęcia do szpitala zwiększały ryzyko zgonu u chorych z niedokrwienym udarem mózgu. Z praktycznego punktu widzenia, odchylenia mniejszego stopnia w zakresie wykładników zapalenia są związane z samym udarem, a znaczne odchylenia od normy wskazują na towarzyszącą udarowi infekcję lub inny toczący się równoległe proces zapalny.

Zakażenia wpływają także na wskaźniki bardzo wczesnej śmiertelności w niedokrwienym udarze mózgu. Na przykład wśród pacjentów, którzy zmarli do 7. dnia od wystąpienia tego typu udaru, u 12,7% stwierdzano objawy infekcji w porównaniu z 3,9% u osób, które przeżyły ponad 7 dni [23]. Zakażenia zazwyczaj powodują także podwyższenie temperatury ciała, co dodatkowo wpływa na ryzyko zgonu; zagadnienie to omówiono poniżej.

Stężenie glukozy

Wykazano, że po wystąpieniu udaru niedokrwienego pacjenci bez cukrzycy w wywiadzie z glikemią 6,1–7,0 mmol/l (110–126 mg/dl) byli obciążeni 3,28 razy większym ryzykiem zgonu w szpi-

talu lub zgonu w ciągu 30 po udarze niż chorzy, u których glikemia wynosiła 6,1 mmol/l lub mniej [24]. W pracy Williamsa i wsp. [25] hiperglikemia — definiowana jako stężenie glukozy przy przyjęciu większe lub równe 7,2 mmol/l (130 mg/dl) — była niezależnie związana ze zwiększonym ryzykiem zgonu w ciągu 30 dni od wystąpienia udaru (HR = 1,87; p < 0,01).

Hiperglikemia zwiększa obszar niedokrwienego uszkodzenia mózgu oznaczany metodą dyfuzyjnego rezonansu magnetycznego (DW-MRI, *diffusion-weighted MRI*) oraz zmniejsza strefę potencjalnie odwracalnego niedokrwienia mózgu, czyli tak zwaną strefę półcienia (*penumbra*).

Ribo i wsp. [26] stwierdzili, że wśród chorych, u których w czasie przyjęcia do szpitala glikemia przekraczała 8,8 mmol/l (158 mg/dl), występował znacznie mniejszy odsetek rekanalizacji po leczeniu rt-PA niż u chorych ze stężeniem glukozy poniżej tej wartości (16% vs. 36%). Hiperglikemia była najsilniejszym ze wszystkich oznaczanych w izbie przyjęć parametrów związanych z brakiem rekanalizacji zamkniętego naczynia wewnątrzczaszkowego po trombolizie.

Co ciekawe, mniejsza skuteczność leczenia trombolitycznego nie wiąże się z przewlekłą hiperglikemią występującą przed udarem mózgu, ponieważ nie wykazano korelacji między stężeniem hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) ani fruktozaminy a wynikami takiej terapii. Warto zauważyć, że u chorych z hiperglikemią, stwierdzoną podczas przyjęcia do szpitala, nawet skuteczna i szybka rekanalizacja naczyń daje gorsze odległe rezultaty kliniczne niż u chorych z prawidłowym stężeniem glukozy. Chorzy z hiperglikemią powyżej 7,8 mmol/l (140 mg/dl), u których stwierdzono rekanalizację w ciągu pierwszych 3 godzin, byli w gorszym stanie klinicznym niż osoby z rekanalizacją i bez hiperglikemii przy przyjęciu do szpitala.

Względnie umiarkowana hiperglikemia (> 140–160 mg/dl), występująca w pierwszych godzinach udaru, może istotnie zmniejszać szanse odzyskania niezależności funkcjonalnej pacjenta, zarówno przez opóźnienie rekanalizacji naczyń, jak i niekorzystny wpływ na metabolizm mózgu.

Glikacja białek biorących udział w procesie krzepnięcia powoduje kilka istotnych klinicznie konsekwencji: może indukować lub nasilać stany prozakrzepowe, może też zmieniać strukturę powstającej skrzepliny, która jest oporna na działanie fizjologicznych i rekombinowanych t-PA. Niewykluczone, że tego typu zmiany dodatkowo nasilają syntezę inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor type 1*) [27].

Warto także pamiętać, że u pacjentów z cukrzycą wartości glikemii korelujące z większym ryzykiem zgonu lub gorszego stanu funkcjonalnego są wyższe niż u chorych bez cukrzycy w wywiadzie.

Hiperglikemia a transformacja krwotoczna udaru podczas leczenia rt-PA

Wykazano, że ryzyko transformacji krwotocznej lub powstania krwiaka śródmózgowego wzrasta o 75% na każde 100 mg/dl glukozy w surowicy stwierdzone przy przyjęciu [28]. Z praktycznego punktu widzenia ryzyko krwawienia objawowego zwiększa się szczególnie wtedy, gdy wartości glikemii przekraczają 11,2 mmol/l (200 mg/dl). Dlatego w wytycznych EUSI zalecono włączanie insulinoterapii u chorych z udarem niedokrwiennym i glikemią powyżej 10 mmol/l (180 mg/dl) [2].

Temperatura ciała

Wzrost temperatury ciała, którego przyczyną nie jest zakażenie, wiąże się z ciężkością udaru i zwykle można zaobserwować to zjawisko już 4–6 godzin po jego wystąpieniu.

Temperatura przy przyjęciu jest czynnikiem potencjalnie modyfikowalnym. W ostrej fazie niedokrwiennego udaru mózgu zmniejszenie temperatury o 1 °C korelowało z prawie 2-krotnie większą szansą na przeżycie po udarze, niezależnie od innych czynników ryzyka zgonu [16].

W badaniach Audeberta i wsp. [19] wykazano, że wzrost temperatury może korelować z rozległością martwicy mózgu, ponieważ skuteczne leczenie rt-PA znacząco wpływało na obniżenie temperatury. Dlatego wydaje się, że wzrost temperatury ciała u pacjentów bez zakażeń zależy w dużej mierze od nasilenia niedokrwiennego uszkodzenia mózgu.

Obecnie trudno stwierdzić, czy wzrost temperatury u pacjentów z udarem bez towarzyszącego zakażenia będzie istotnym czynnikiem w konstruowaniu modelu prognostycznego. U chorych bez infekcji taki wzrost w pierwszych 2–3 godzinach jest bardzo nieznaczny, często wynosi zaledwie 0,1 °C.

Migotanie przedsionków

Wyniki wielu badań wykazują, że wskaźnik śmiertelności 30-dniowej u pacjentów z udarem i z migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) nieleczonych antykoagulacyjnie wynosi 23–27% [29]. Natomiast u osób z AF leczonych doustnymi środkami antykoagulacyjnymi, u których w czasie wystąpienia udaru INR wynosił 2,0 lub więcej, stwierdzano zarówno mniejszy deficyt neurologiczny, jak i niższe ryzyko zgonu w ciągu 30 dni po

wystąpieniu udaru. Wskaźnik 30-dniowej śmiertelności wynosił tylko 6% wśród osób z udarem, AF i INR ponad 2,0. Natomiast w ciągu pierwszych 30 dni po wystąpieniu udaru zmarło 16% osób z INR poniżej 2,0 oraz 15% chorych przyjmujących kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*). W grupie pacjentów nieprzyjmujących środków antykoagulacyjnych ani ASA ryzyko zgonu wynosiło 24%.

Cięśnienie tętnicze

Najmniejszą śmiertelność 90-dniową oraz największą szansę na pomyślne zejście udaru (mRS 0 lub 1) wykazywali chorzy leczeni rt-PA, u których ciśnienie skurczowe wynosiło 141–160, zaś rozkurczowe — 81–90 mm Hg [30].

Szczególnie złe rokowanie dotyczyło osób z bardzo niskimi wartościami RR (wartości ciśnienia skurczowego poniżej 120 mm Hg). Z reguły wartości takie świadczyły o towarzyszącej niewydolności serca i w konsekwencji pogłębianiu hipoperfuzji mózgu.

Okumara i wsp. [31] stwierdzili zależność (w kształcie litery „U”) między wartością RR przy przyjęciu do szpitala i 30-dniową śmiertelnością. Co ważne, autorzy ci spostrzegli, że krzywa zależności wykazywała przesunięcie w prawo u pacjentów wcześniej chorujących na nadciśnienie tętnicze w porównaniu z osobami bez nadciśnienia (ciśnienie skurczowe 160 mm Hg w grupie z nadciśnieniem vs. 140 mm Hg w grupie bez nadciśnienia tętniczego w wywiadzie). Zależność w kształcie krzywej „U” między RR i rokowaniem w niedokrwiennym udarze mózgu stwierdzano także w badaniu *International Stroke Trial* (IST). W badaniu tym najniższa śmiertelność 14-dniowa była związana z ciśnieniem skurczowym 140–179 mm Hg, z optymalną wartością około 150 mm Hg [32]. Wielu autorów wskazuje, że zależność w kształcie „U” wydaje się rzeczywistym zjawiskiem biologicznym. Nadal jednak nie wiadomo, jakie wartości są optymalne dla danego pacjenta. Szacunki pochodzące z różnych badań są dość zróżnicowane, a optymalne ciśnienie skurczowe waha się w granicach 140–200 mm Hg.

Nowe markery uszkodzenia bariery krew–mózg a prognozowanie przebiegu choroby i efektywności leczenia rt-PA

W ostatnich latach przedstawiono wiele badań nad biomarkerami wczesnego (< 3 h) uszkodzenia mózgu i bariery krew–mózg. Większość z nich wykazywała potencjalną przydatność kliniczną, a część pozwalała na rozpoznanie niedokrwiennego

uszkodzenia mózgu w bardzo wczesnych fazach udaru, nawet już w pierwszej godzinie [33]. Wadami tych wskaźników są z reguły dość złożone metody oznaczania i mała dostępność w rutynowych badaniach klinicznych. Warunkiem wprowadzenia nowych markerów do praktyki klinicznej byłoby więc opracowanie prostych w obsłudze i tanich zestawów do badań laboratoryjnych pozwalających na szybką ocenę danego markera.

Wśród najbardziej obiecujących markerów laboratoryjnych należy uwzględnić:

- oznaczenie w surowicy stężenia metaloproteinazy 9 (MMP-9, *metalloproteinase 9*) — uznawanej za istotną w wywoływaniu uszkodzenia bariery krew–mózg w przebiegu udaru mózgu;
- oznaczenie w surowicy okludyny — białka będącego integralnym składnikiem połączeń międzykomórkowych w obrębie bariery krew–mózg;
- oznaczenie w surowicy białek tau i S100 — markerów uszkodzenia mózgu;
- oznaczenie stężenia PAI-1 — silnego czynnika prognostycznego ukrwotocznienia udaru niedokrwiennego mózgu po leczeniu rt-PA [34, 35].

Inne nowe czynniki predykcyjne, które wydają się nie mniej obiecujące, są ujemnie związane z ryzykiem zgonu (działają ochronnie w udarze, a ich niedobór koreluje z szybszym rozwojem udaru). Przykładem takiego czynnika może być interleukina 10. Niedawno Vila i wsp. [36] wykazali ujemną zależność między stężeniem tej cytokiny przeciwzapalnej a pogorszeniem stanu neurologicznego w ciągu 48 godzin od wystąpienia udaru. Jeszcze bardziej obiecujące wydają się badania nad stężeniem 15-deoksy- δ -prostaglandyny J2 przy przyjęciu do szpitala. Podwyższone stężenie tej prostaglandyny wiązało się z dobrym rokowaniem wczesnym oraz późnym w niedokrwiennym udarze mózgu [37]. Natomiast akroleina i oksydaza poliamidu to nowe czynniki dodatnio korelujące ze zmianami niedokrwiennymi w bardzo wczesnym okresie udaru; można je brać pod uwagę w dalszych badaniach [38].

Neuroobrazowanie niedokrwienia w ostrym okresie udaru mózgu

Dzięki postępowi technik neuroobrazowania badania takie można wykonać w ostrej fazie udaru i obecnie nie zajmują one wiele czasu.

Najszerzej dostępne jest badanie CT. Jak stwierdził Alexandrov [39], spiralne badanie CT można wykonać w ciągu 2 minut i odczytać z konsoli. Można je przerwać na tym etapie i już w pomieszczeniu skanera rozpocząć dożylnie podawanie rt-PA. Badanie MRI można rozpocząć od se-

kwencji DWI i *gradient echo*, co jest możliwe do wykonania w ciągu 4 minut. Na tym etapie także można rozpocząć podawanie rt-PA z zastosowaniem kompatybilnej z aparatem MRI pompy infuzyjnej, a badanie obrazowe można kontynuować [39].

W największym badaniu na świecie, którego wyniki opublikowano, obejmującym ponad 12 550 chorych z udarem mózgu, Wardlaw i wsp. [40] wykazali, że odsetek zmian niedokrwiennych widocznych we wczesnych badaniach CT wzrasta z upływem czasu od wystąpienia udaru — z 26% u chorych badanych do 3 godzin od początku choroby, do 58% u tych, których badano w czasie 24–48 godzin. Zmiany niedokrwiennie uwidocznione w badaniu CT były niezależnym czynnikiem rokowniczym zgonu w pierwszych 12 dniach choroby. W badaniu *the Alberta Stroke Program Early CT Score* (ASPECTS) pacjenci z minimalnymi wczesnymi zmianami w CT mieli większe szanse na skuteczną trombolizę niż chorzy z bardziej widocznymi zmianami [41].

Szczudlik i wsp. [42] oceniali obrazy CT wykonane do 12 godzin od wystąpienia udaru nadnamiotowego. W grupie 134 osób stwierdzono ogniska hipodensyjne w 55,5% przypadków, efekt masy w 41% oraz hiperdensję tętnicy środkowej mózgu w 3,7%. W analizie wieloczynnikowej efekt masy widoczny w obrazie CT okazał się niezależnym czynnikiem predykcyjnym zgonu w ciągu 30 dni od wystąpienia udaru [42].

Badanie CT jest bardzo przydatne w różnicowaniu zmian krwotocznych, jednak w bardzo wczesnych fazach niedokrwiennego udaru mózgu zmiany występujące w niekontrastowym badaniu CT są nieobecne lub minimalne i trudne do oceny gołym okiem. Potwierdza to wynik jednego z ostatnich badań, w którym wiek i stan kliniczny, a nie metoda obrazowania, były czynnikami prognostycznymi zgonu lub inwalidztwa po leczeniu rt-PA [43].

Pewien postęp może spowodować szersze stosowanie metody perfuzyjnego CT.

W badaniu MRI przewaga obszaru dyfuzji nad obszarem perfuzji (*diffusion-perfusion mismatch*) przekraczająca 20% istotnie korelowała z większym prawdopodobieństwem rekanalizacji po terapii rt-PA [44]. Trzeba jednak zaznaczyć, że w poszczególnych badaniach wyniki różnią się istotnie i poszczególne metody obrazowania wciąż pozostają w fazie udoskonalenia i standaryzacji.

Należy też pamiętać, że u części chorych mogą występować przeciwwskazania do wykonywania MRI, wtedy w ośrodku powinna być możliwość przeprowadzenia różnych technik badania CT — szczególnie angiografii CT i perfuzji CT.

Stosowanie leków

Ostatnio wykazano, że zaprzestanie podawania statyn we wczesnej fazie udaru mózgu wiąże się z ponad 16-procentowym wzrostem ryzyka zgonu lub około 3-krotnym wzrostem ryzyka mniejszej sprawności po udarze, w porównaniu z osobami przyjmującymi statyny [45].

Mimo że — jak wykazano w niedawnych badaniach Gromadzkiej i wsp. [46] — wyższe stężenie cholesterolu może wpływać ochronnie na ośrodkowy układ nerwowy już po wystąpieniu udaru, postuluje się, że cholesterol może neutralizować reaktywne formy tlenu (wolne rodniki tlenowe) generowane przez komórki w odpowiedzi na niedokrwienie, a także redukować neurotoksyczny efekt działania aminokwasów ekscytotoksycznych przez zwiększanie stężenia γ -glutamylu-transpeptydazy.

Jednak silne działanie przeciwzapalne, przeciwzakrzepowe oraz oddziaływanie statyn na śródbłonkową izoformę syntazy tlenku azotu (eNOS, *endothelial nitric oxide synthase*) wydaje się kluczowe, jest bardziej efektywne i prawdopodobnie zachodzi bardzo szybko w leczeniu wczesnej fazy udaru [46]. Nie ma jeszcze odpowiednio dużych badań, które pozwoliłyby ustalić kryteria włączenia statyn w pierwszej dobie udaru, ale na podstawie dostępnych danych można wnioskować, że kontynuacja stosowania tych leków w udarze niedokrwiennym może poprawić rokowanie.

Ponadto część badań, przeprowadzona w stosunkowo niewielkich jeszcze populacjach, wskazuje, że włączenie statyn w pierwszych dniach, a nawet do 4 tygodni po wystąpieniu udaru u chorych, którzy ich nie przyjmowali, może zarówno poprawić rokowanie odnośnie do przeżycia, jak i zmniejszyć poziom niepełnosprawności w nieco dłuższej perspektywie czasu, czyli po 3 miesiącach [47]. Podobnie, zarówno stosowanie leków przeciwplatekcyjnych, jak i ASA, a także inhibitorów konwertazy angiotensyny przed wystąpieniem udaru mózgu, wiązało się z mniejszą śmiertelnością i może wpływać na jego łżejszy przebieg [48–50].

Na koniec warto przytoczyć wyniki nowych badań określających czynniki korelujące z większą szansą powodzenia terapii rt-PA, definiowaną jako osiągnięcie wyniku w skali mRS równego 2 lub niższego. Wymienia się: niską punktację w skali NIHSS, młodszy wiek, krótki czas do rozpoczęcia leczenia rt-PA (najlepiej < 60 min), stosowanie leków przeciwplatekcyjnych i statyn przed udarem oraz uzyskanie całkowitej rekanalizacji tętnicy po podaniu rt-PA.

Natomiast czynnikami związanymi z brakiem rekanalizacji po leczeniu rt-PA okazały się: wiek (szczególnie > 72 lata), wyższa punktacja w skali

NIHSS, bardziej proksymalna lokalizacja niedrożności tętnicy w odcinku wewnątrzczaszkowym, cukrzyca oraz współistniejąca niedrożność tętnicy szyjnej wewnętrznej [50].

W stosunkowo niewielu badaniach zajmowano się zagadnieniem, czy chorzy gorzej lub wręcz źle rokujący nie powinni być, mimo wszystko, leczeni bardziej intensywnie. Na podstawie analizy wyników mniejszych grup pacjentów można wnioskować, że także tacy chorzy mogą odnieść korzyść z terapii, w porównaniu z osobami, u których leczenia takiego nie stosowano. Oczywiście, obie grupy chorych w stanie ciężkim — leczona i nieleczona — będą wykazywały wysokie (choć, być może, różniące się) wskaźniki śmiertelności. Tłumaczy to niepewność w podejmowaniu decyzji o leczeniu trombolitycznym w obliczu prawdopodobnej sytuacji, kiedy w obu grupach można się spodziewać bardzo wysokiej śmiertelności. W takiej sytuacji system wspomaganie decyzji o wdrożeniu trombolizy wydaje się optymalnym narzędziem pozwalającym w sposób możliwie zobiektywizowany przeprowadzić symulację szans powodzenia (lub niepowodzenia) w dwóch wariantach: w przypadku podjęcia i w przypadku niepodjęcia decyzji o leczeniu.

Podsumowanie

Obecnie trudno jeszcze z pewnością przewidzieć, które z parametrów okażą się przydatne z matematycznego punktu widzenia przy konstruowaniu skomputeryzowanego systemu prognostycznego.

Na podstawie dotychczasowych badań można wnioskować, że istotne znaczenie będą miały:

- wiek i płeć;
- wykładniki stanu klinicznego, wyrażone w liczbowych skalach klinimetrycznych (szczególnie NIHSS i GCS);
- ciśnienie tętnicze;
- część z omówionych wyżej wyników badań laboratoryjnych (stężenia glukozy i CRP, liczba leukocytów);
- współistniejące choroby, szczególnie zakażenia, cukrzyca i niewydolność serca.

Bardzo prawdopodobne jest również, że nowe techniki analizy obrazu CT mogą zwiększyć przydatność tego badania; niewątpliwie bardziej zaawansowane (choć mniej dostępne) techniki MRI także okażą się bardzo przydatne.

Piśmiennictwo

1. Hacke W., Donnan G., Fieschi C. i wsp.: Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004, 363, 768–776.
2. Adams H.P., del Zoppo G., Alberts H.P. i wsp.: Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. *Stroke* 2007, 38, 1655–1711.

3. European Stroke Initiative recommendation for stroke management — update 2003. *Cerebrovasc. Dis.* 2003, 6, 311–337.
4. Landsberg M.G., Albers G.W., Wijman C.A.C.: Symptomatic intracerebral hemorrhage following thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: a review of the risk factors. *Cerebrovasc. Dis.* 2007, 24, 1–10.
5. Brown D.L., Barsan W.G., Lisabeth L.D. i wsp.: Survey of emergency physicians about recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Ann. Emergency Med.* 2005, 46, 56–60.
6. Warlow C.P., Dennis M.S., van Gijn J. i wsp.: Stroke. A practical guide to management. Blackwell Science Ltd., Philadelphia 2001, 414–441.
7. Heuschmann P.U., Kolominsky-Rabas P.L., Misselwitz B. i wsp.: Predictors of in-hospital mortality and attribute risks of death after ischemic stroke. The German Stroke Registers Study Group. *Arch. Intern. Med.* 2004, 164, 1761–1768.
8. Heuschmann P.U., Kolominsky-Rabas P.L., Roether J. i wsp.: Predictors of in-hospital mortality in patients with acute ischemic stroke treated with thrombolytic therapy. *JAMA* 2004, 292, 1831–1838.
9. Weimar C., König I.R., Kraywinkel K., Ziegler A., Diener H.C., on behalf of the German Stroke Study Collaboration: Age and National Institutes of Health Stroke Scale score within 6 hours after onset are accurate predictors of outcome after cerebral ischemia. *Stroke* 2004, 35, 158–162.
10. Rordorf G., Koroshetz W., Efrid J.T., Cramer S.C.: Predictors of mortality in stroke patients admitted to an intensive care unit. *Crit. Care Med.* 2000, 28, 1301–1305.
11. Olsson T., Terent A., Lind L.: Rapid emergency medicine score: a new prognostic tool for in-hospital mortality in nonsurgical emergency department patients. *J. Intern. Med.* 2004, 255, 579–587.
12. Rhee K., Fisher C., Willitis N.: The Rapid Acute Physiology Score. *Am. J. Emerg. Med.* 1987, 5, 2780–2786.
13. Weingarten S., Bolus R., Riedinger M.S., Maldonado L., Stein S., Ellrodt A.G.: The principle of parsimony: Glasgow Coma Scale score predicts mortality as well as the APACHE II score for stroke patients. *Stroke* 1990, 21, 1280–1282.
14. Kaźmierski R. Predictors of early mortality in patients with ischemic stroke. *Exp. Rev. Neurotherapeutics* 2006, 6, 1349–1362.
15. Montaner J., Fernandez-Cadenas I., Molina C.A. i wsp.: Post-stroke C-reactive protein is a powerful prognostic tool among candidates for thrombolysis. *Stroke* 2006, 37, 1205–1210.
16. Kaźmierski R., Guzik P., Ambrosius W., Ciesielska A., Moskal J., Kozubski W.: Predictive value of white blood cell count on admission for in-hospital mortality in acute stroke patients. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2004, 107, 38–43.
17. Gray C.S., French J.M., James O.F., Bates D., Carlidge N.E.: The prognostic value of hematocrit in acute stroke. *Age Ageing* 1988, 17, 406–409.
18. Członkowska A., Ryglewicz D., Lechowicz W.: Basic analytical parameters as the predictive factors for 30-day case fatality rate in stroke. *Acta Neurol. Scand.* 1997, 95, 121–124.
19. Audebert H., Rott M.M., Eck T., Haberl R.L.: Systemic inflammatory response depends on initial stroke severity but is attenuated by successful thrombolysis. *Stroke* 2004, 35, 2128–2133.
20. Christensen H., Boysen G.: C-reactive protein and white blood cell count increases in the first 24 hours after acute stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2004, 18, 214–219.
21. Grau A.J., Boddy A.W., Dukovic D.A. i wsp.: Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events. *Stroke* 2004, 35, 1147–1152.
22. Elkind M.S., Sciacca R.R., Boden-Abala B., Rundek T., Paik M.C., Sacco R.L.: Relative elevation in baseline leukocyte count predicts first cerebral infarction. *Neurology* 2005, 64, 2121–2125.
23. Jorgensen H.S., Reith J., Nakayama H., Kammersgaard L.P., Raaschou H.O., Olsen T.S.: What determines good recovery in patients with the most severe strokes. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1999, 30, 2008–2012.
24. Capes S.E., Hunt D., Malmberg K., Pathak P., Gerstein H.C.: Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients. A systematic overview. *Stroke* 2001, 32, 2426–2432.
25. Williams L.S., Rotich J., Fineberg N. i wsp.: Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke. *Neurology* 2002, 59, 67–71.
26. Ribo M., Molina C., Montaner J. i wsp.: Acute hyperglycemia state is associated with lower t-PA-induced recanalization rates in stroke patients. *Stroke* 2005, 36, 1705–1709.
27. Kwaan H.C.: Changes in blood coagulation, platelet function and plasminogen–plasmin system in diabetes. *Diabetes* 1992, 41 (supl. 2), 32–35.
28. Bruno A., Levine S.R., Frankel M.R. i wsp.: Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology* 2002, 59, 669–674.
29. Hylek E.M., Go A.S., Chang Y. i wsp.: Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2003, 349, 1019–1026.
30. Yong M., Diener H.C., Kaste M., Mau J.: Long-term outcome as function of blood pressure in acute ischemic stroke and effects of thrombolysis. *Cerebrovasc. Dis.* 2007, 24, 349–354.
31. Okumara K., Ohya Y., Maehara A., Wakugami K., Esiki K., Takishita S.: Effects of blood pressure levels on case fatality after acute stroke. *J. Hypertens.* 2005, 23, 1217–1223.
32. Leonardi-Bee J., Bath P.M.W., Philips S.J., Sandercock P.A.G., for the IST Collaborative Group: Blood pressure and clinical outcomes in the international stroke trial. *Stroke* 2004, 35, 1315–1320.
33. Tomitori H., Usui T., Saeki N. i wsp.: Polyamine oxidase and acrolein as novel biochemical markers for diagnosis of cerebral stroke. *Stroke* 2005, 36, 2609–2613.
34. Montaner J.: Stroke biomarkers: can they help us to guide stroke thrombolysis? *Drug News Perspect.* 2006, 19, 523–532.
35. Wunderlich M.T., Lins H., Skalej M. i wsp.: Neuron-specific enolase and tau protein as neurobiochemical markers of neuronal damage are related to early clinical course and long-term outcome in acute ischemic stroke. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2006, 108, 558–563.
36. Vila N., Castillo J., Davalos A., Esteve A., Planas A.M., Chamorro A.: Levels of anti-inflammatory cytokines and neurological worsening in acute ischemic stroke. *Stroke* 2003, 34, 671–675.
37. Blanco M., Moro M.A., Davalos A. i wsp.: Increased plasma levels of 15-deoxyDelta prostaglandin J2 are associated with good outcome in acute atherothrombotic ischemic stroke. *Stroke* 2005, 36, 1189–1194.
38. Tomitori H., Usui T., Saeki N. i wsp.: Polyamine oxidase and acrolein as novel biochemical markers for diagnosis of cerebral stroke. *Stroke* 2005, 36, 2609–2613.
39. Alexandrov A.V.: Brain imaging for thrombolysis. *Lancet Neurol.* 2006, 5, 639–640.
40. Wardlaw J.M., West T.M., Sandercock P.A.G., Lewis S.C., Mielke O., for the International Stroke Trials Collaborative Group: Visible infarction on computed tomography is an independent predictor of poor outcome after stroke, and not of haemorrhagic transformation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2003, 74, 452–458.
41. Hill M.D., Rowley H.A., Adler F. i wsp.: Selection of acute ischemic stroke patients for intra-arterial thrombolysis with pro-urokinase by using ASPECTS. *Stroke* 2003, 34, 2460–2461.
42. Szczudlik A., Zwolinska G., Slowik A. i wsp.: Prognostic significance of early CT changes in ischemic stroke patients (article in polish). *Neurol. Neurochir. Pol.* 2001, 35, 555–567.
43. Kohrmann M., Juttler E., Fiebach J.B. i wsp.: MRI-based thrombolysis treatment within and beyond 3 h time window after stroke onset: a cohort study. *Lancet Neurol.* 2006, 5, 661–667.
44. Albers G.W., Thijs V.N., Wechsler L. i wsp.: Results of diffusion-weighted evaluation for understanding stroke (DEFUSE) study. *Stroke* 2006, 37, 635–636.
45. Enders M., Laufs U.: Discontinuation of statin treatment in stroke patients. *Stroke* 2006, 37, 2640–2643.
46. Gromadzka G., Barańska-Gieruszczak M., Ciesielska A. i wsp.: APOE genotype and serum cholesterol in predicting risk from ischemic stroke in men and women. *Cerebrovasc. Dis.* 2005, 20, 291–298.
47. Shaltoni M., Yatsu F., Hess D.C.: Statins and stroke prevention. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2005, 7, 313–318.
48. Moonis M., Kane K., Schwiderski U. i wsp.: HMG-CoA Reductase Inhibitors Improve Acute Ischemic Stroke Outcome. *Stroke* 2005, 36, 1298–1300.
49. Chitrivas N.: Is prestroke use of angiotensin-converting enzyme inhibitors associated with better outcome? *Neurology* 2007, 68, 1687–1693.
50. Zangerele A., Kiechl S., Spiegel M. i wsp.: Recanalization after thrombolysis in stroke patients. *Neurology* 2007, 68, 39–44.